

## Ormoni, psiche e modulazione dell'umore: quando il ginecologo conta

V. VALENTINO, F. BERNARDI, N. PLUCHINO, A.R. GENAZZANI

RIASSUNTO: **Ormoni, psiche e modulazione dell'umore: quando il ginecologo conta.**

V. VALENTINO, F. BERNARDI, N. PLUCHINO, A.R. GENAZZANI

*Gli steroidi sessuali agiscono fisiologicamente in maniera estremamente potente sul sistema nervoso centrale e le fluttuazioni degli stessi contribuiscono alla fisiopatologia di tutta una serie di disturbi adattativi che trovano nel sesso femminile un bersaglio preferenziale. Nel sesso femminile gli estrogeni sono di primaria importanza non solo nel controllo della funzione riproduttiva, ma svolgono tutta una serie di ulteriori complesse azioni biologiche. Infatti, tramite la regolazione del rilascio di neurotrasmettitori e neuropeptidi regolano, a livello ipotalamico, l'attività di centri deputati al controllo della riproduzione, della termoregolazione, della sazietà, della pressione arteriosa, ecc. e sono coinvolti, a livello del sistema limbico, nella regolazione del tono dell'umore, del comportamento e del benessere psicofisico. Durante il periodo climaterico la riduzione degli steroidi ovarici si associa con un'alterazione del turnover dei classici neurotrasmettitori e ad una ridotta attività dei neuropeptidi coinvolti nella modulazione funzionale del SNC. Di recente l'attenzione si è focalizzata anche sullo studio delle variazioni dei neurosteroidi in postmenopausa e sull'impatto che i vari tipi di terapia ormonale sostitutiva esercitano sul milieu neuroendocrino.*

SUMMARY: **Sex steroids and mood: a gynaecologist's point of view.**

V. VALENTINO, F. BERNARDI, N. PLUCHINO, A.R. GENAZZANI

*Sexual steroid act physiologically very strong on the brain and their fluctuations share in physiopathology of female adaptative disorders. In woman the estrogens are basic not only for the reproductive function, but they also carry out more biological functions. In fact, by the release regulation of neurotransmitters and neuropeptides the estrogens control, in the hypothalamus, the activity of many centres for the regulation of reproductive function, termoregulation, satiety, arterial pressure, etc. and they are important, in the limbic system, for the regulation of mood, behaviour and well-being. During climacteric the reduction of sexual steroids is coupled with an alteration of neurotransmitters' turnover and with reduction of activity of neuropeptides involved in modulation of brain functions. Actually some studies are reserved on neuropeptides' fluctation during menopause and the influence of HRT on neuroendocrine milieu.*

KEY WORDS: Steroidi sessuali - DHEA - Tono dell'umore.  
Sexual steroid - DHEA - Mood.

### Introduzione

Durante l'intera vita femminile gli steroidi gonadici esercitano un gran numero di effetti a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC), essendo alla base della delicata regolazione della funzione riproduttiva e del comportamento parentale e sessuale.

L'identificazione di recettori per gli estrogeni, i progestinici e gli androgeni al di fuori delle classiche regioni del SNC, coinvolte nella regolazione della funzione riproduttiva, giustifica un loro ruolo nella

modulazione dell'attività delle differenti regioni cerebrali. In particolare, il riscontro di recettori specifici per gli steroidi gonadici a livello dell'amigdala, dell'ippocampo, del tronco encefalico, del cervelletto, del *locus coeruleus*, delle cellule gliali e della sostanza grigia, conferma un coinvolgimento degli steroidi sessuali nel controllo del benessere psicofisico, delle funzioni cognitive e dell'umore. Infatti, la fluttuazione dei livelli steroidei a livello centrale contribuisce alla marcata vulnerabilità che il sesso femminile mostra ai disordini adattativi. In particolare è noto come nel sesso femminile siano più frequenti le patologie dell'umore quali la depressione, l'ansia e le manifestazioni fobiche. Inoltre, durante la vita fertile la variazione dei livelli degli steroidi sessuali è alla base

dello spettro delle modificazioni dell'umore e delle *performances* cognitive che porta dalle fisiologiche variazioni che si osservano durante il ciclo mestruale alla patologia franca che in alcune pazienti giunge alla cosiddetta sindrome premestruale. In maniera analoga, la gravidanza ed il puerperio si caratterizzano con tutta una sintomatologia psico-emotiva estremamente complessa che, se da un lato rende conto della sonnolenza e della relativa tranquillità della gravidanza, dall'altro può esitare in una serie di patologie che vanno dal post-partum *blues* alle psicosi puerperali.

Oltre al ruolo degli steroidi sessuali nella modulazione dell'umore e della cognitivtà, una posizione di rilievo nella neuroendocrinologia femminile sembra essere svolta anche dai neurosteroidi. Questi sono sostanze steroidee prodotte a livello del sistema nervoso centrale che hanno la capacità di agire anche come steroidi neuroattivi. I principali neurosteroidi sono il DHEA, che esercita un'attività di tipo GABA-A antagonista, e l'allopregnanolone con attività GABA-A agonista. Nel sesso femminile, infatti, vari eventi para-fisiologici e disordini adattativi, sono associati a modificazioni dei livelli circolanti di neurosteroidi che si associano ad una certa difficoltà ad adattarsi ad eventi stressanti.

## Fisiologia e implicazioni cliniche

### *L'età fertile*

Nella donna la funzione riproduttiva è controllata da correlazioni neuro-ormonali, cioè dal sistema nervoso e da quello endocrino, che nel loro insieme costituiscono un complesso integrato. È questo complesso sistema di integrazione, collaborazione ed equilibrio funzionale tra il sistema nervoso e quello endocrino il presupposto anatomico e fisiologico essenziale della funzione riproduttiva.

Il fulcro dell'attività riproduttiva risiede nell'integrità e nel corretto funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Nell'ambito di tale asse, la cui maturazione funzionale si completa al momento della pubertà, l'ipotalamo, l'adenipofisi e l'ovaio rappresentano il complesso neuroendocrino principale responsabile dell'attività ciclica ovarica necessaria per la riproduzione.

Data la complessità delle strutture coinvolte nella regolazione del ciclo e considerate le numerose variabili che entrano in gioco nella modulazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi è comprensibile che siano molto frequenti i disordini del ciclo mestruale e che numerosi fattori di tipo psicologico e ambientale possano andare ad influenzare questo delicato equilibrio.

La ciclicità endocrina cui la donna è sottoposta

ogni mese si associa ad una serie di modificazioni a carico dell'umore e delle *performances* cognitive che in pazienti non particolarmente sensibili risultano piuttosto sfumate, mentre nelle donne maggiormente vulnerabili possono essere sintomatiche e rientrare talora in veri e propri quadri patologici.

L'aspetto che però risulta più immediatamente evidente concerne le modificazioni dell'umore durante il ciclo mestruale, con un miglior livello di attività e una maggiore progettualità in fase follicolare e un umore tendenzialmente più depresso e maggiore sonnolenza in fase luteale. Chiaramente queste variazioni fisiologiche possono esacerbarsi ed esitare in pazienti maggiormente vulnerabili nella cosiddetta sindrome premestruale.

Infatti, le donne mostrano una sensibilità spiccata, genere correlata, ai disordini disadattativi. Oltre al ben noto ruolo degli steroidi sessuali nella modulazione dell'umore e del carattere, è stato recentemente ipotizzato anche un eventuale coinvolgimento della fluttuazione dei neurosteroidi ed in particolare dell'allopregnanolone. I neurosteroidi sono steroidi prodotti a livello cerebrale, *de novo* o metabolizzati *in situ* da precursori portati dal torrente circolatorio. I principali neurosteroidi sono il deidroepiandrosterone (DHEA) e il tetraidrodossicorticosterone (3- $\alpha$ , 5- $\alpha$  DOC), gli antagonisti dei recettori GABA-A, il pregnanolone e l'allopregnanolone (un metabolita del progesterone 3- $\alpha$ , 5- $\alpha$  ridotto) che esercitano la loro azione come agonisti allosterici del recettore GABA-A. L'influenza dell'allopregnanolone sulla funzione riproduttiva è stata suggerita dalla modificazione nel cervello di ratti femmina della concentrazione di allopregnanolone in accordo col ciclo estrogenico e dall'effetto dell'iniezione intracerebroventricolare di allopregnanolone o del suo antisiero sulla funzione ovulatoria del ratto (1). La concentrazione ipotalamica di allopregnanolone è minore nel proestro che nel diestro o nell'estro, mentre cambiamenti opposti sono stati osservati nell'ippocampo. L'evidenza che l'iniezione a livello centrale di allopregnanolone ha un effetto inibitorio e che l'antisiero favorisce l'ovulazione e il comportamento sessuale, supporta il ruolo dell'allopregnanolone come un inibitore del controllo ipotalamico-ipofisario del processo ovulatorio.

I livelli circolanti di allopregnanolone variano in rapporto al ciclo mestruale, ed essendo esso secreto dal corpo luteo, si riscontrano più alti livelli in fase luteale che in fase follicolare. Questo contribuisce probabilmente a salvaguardare le donne da cambiamenti dell'umore tipici della fase luteale (2).

Quindi i livelli di allopregnanolone sembrano essere coinvolti nel meccanismo centrale di controllo dell'umore e della funzione riproduttiva e probabilmente contribuiscono a mediare i cambiamenti comportamentali steroideo-dipendenti.

Pochi studi nell'uomo hanno affrontato questo problema. Nei pazienti con disordine di ansia generalizzato, i livelli sierici di pregnanolone solfato sono decisamente minori del normale, con una tendenza verso le basse concentrazioni di allopregnanolone e DHEA nell'uomo e verso le alte concentrazioni di DHEA nelle donne (3). Concentrazioni plasmatiche ridotte di pregnanolone solfato e normali di allopregnanolone e DHEA sono state descritte in uomini con fobia sociale generalizzata. In donne affette da attacchi di panico trattate con paroxetina, il pattern di secrezione di neurosteroidi è alterato, essendo i livelli di allopregnanolone più alti del normale nella fase follicolare del mese senza terapia e nella fase premenstruale del mese con terapia, ed essendo il progesterone più elevato del normale nella fase medio-luteale sia del mese con che in quello senza terapia con paroxetina (con i livelli di pregnanolone più elevati del normale sia nei mesi con che in quelli senza terapia nelle fasi premenstruali e quelli di  $3\alpha,5\alpha$ -THDOC nella fase premenstruale del mese in assenza di terapia). Nei pazienti con attacchi di panico le concentrazioni di neurosteroidi più alte del normale potrebbero essere espressione dei meccanismi compensatori coinvolgenti le reazioni di stress (4).

Esiste una quantità maggiore di dati, derivati sia da studi clinici che da animali, che suggerisce un ruolo dell'allopregnanolone nella fisiopatologia della depressione maggiore e nel comportamento animale simile alla depressione (5). Le concentrazioni di alcuni neurosteroidi sembrerebbero essere inferiori nei pazienti depressi, sia uomini che donne. Inoltre questi studi suggeriscono un ruolo dell'allopregnanolone nel meccanismo di azione di antidepressivi ampiamente usati, supportata dalla dimostrazione che la fluoxetina, un inibitore del reuptake della serotonina, eleva il contenuto di allopregnanolone nel cervello di ratto, agendo direttamente sulle vie enzimatiche coinvolte nella sintesi degli steroidi (7).

## La sindrome premenstruale

La sindrome premenstruale (PMS) è caratterizzata dalla ciclica comparsa di tristezza, irritabilità e di sintomi somatici durante la tarda fase luteale e premenstruale. Sebbene non ci sia una chiara evidenza riguardo le cause della PMS, si può ragionevolmente ipotizzare che fattori prodotti dal corpo luteo siano coinvolti in questa patologia, dal momento che la PMS comincia con la formazione del corpo luteo e termina con la sua lisi. Tuttavia, si è sempre fallito nel cercare di dimostrare qualche anomalia sia dei livelli di estrogeni che di quelli di progesterone nella PMS. Studi recenti sembrano comunque concordare sul fatto che i livelli di estradiolo sono spesso elevati

mentre ci sono dati conflittuali riguardo a quelli di progesterone.

Possiamo dunque affermare che la PMS è una sindrome clinica ormone-correlata che si manifesta in un gruppo di donne geneticamente predisposte e fenotipicamente suscettibili agli effetti destabilizzanti delle variazioni ormonali. Il suo *onset* è verosimilmente dovuto alle fluttuazioni ormonali del ciclo ovarico e all'interazione tra steroidi ovarici e neurotrasmettitori centrali (GABA, serotonina).

Di recente l'interesse si è focalizzato sul ruolo dei neurosteroidi ed in particolare dei livelli di allopregnanolone nella PMS.

Nelle pazienti affette da PMS sono stati descritti bassi livelli di allopregnanolone sia in fase luteale (8) che in fase follicolare (9). Inoltre, si è visto che nelle donne con PMS si hanno bassi livelli basali di allopregnanolone ed alti di DHEA in fase luteale, suggerendo che l'inizio dell'ansia premenstruale potrebbe dipendere dall'interazione di neurosteroidi con l'attività GABAergica centrale.

## La gravidanza e il puerperio

Sia la gravidanza che il puerperio sono caratterizzati da un'ampia gamma di modificazioni endocrine. Estrogeni e progesterone si ritrovano nel circolo materno a livelli sovrafisiologici e la loro concentrazione cresce progressivamente durante la gravidanza, raggiungendo l'acme a termine, per poi subire un rapidissimo e drastico declino nell'immediato postpartum. Estrogeni e progesterone cadono infatti, entro pochi giorni dal parto, ai valori riscontrati in fase follicolare precoce.

Basandosi su queste osservazioni, gli steroidi gonadici sono stati ovviamente i primi ed i principali indiziati nell'eziopatogenesi dei disturbi puerperali dell'umore. In realtà i risultati degli studi in tal senso sono contrastanti.

Bloch e coll. hanno effettuato un trial in doppio cieco che riproduce sperimentalmente le condizioni ormonali associate a gravidanza e postpartum. La popolazione in studio è composta da 16 donne eutimiche, 8 delle quali avevano una pregressa storia di depressione postpartum. A ciascuna di esse venivano somministrate cinque iniezioni mensili di un GnRH agonista (leuprolide acetato, 3.75 mg/mese), così da indurre uno stato di ipogonadismo. Successivamente vennero somministrate dosi sovrafisiologiche di estradiolo e di progesterone per un periodo di 8 settimane, simulando una "mini-gravidanza". Al termine delle 8 settimane la somministrazione di steroidi venne improvvisamente sospesa, così da simulare ciò che si verifica in corrispondenza dell'espletamento del parto e dell'immediato postpartum. I risultati ottenuti da

questo studio dimostrano che l'improvviso *withdrawal* ormonale provocò la comparsa di sintomatologia depressiva in cinque delle otto donne con storia di pregressa depressione postpartum, mentre l'improvvisa carenza di steroidi non causò nessun sintomo nel gruppo di controllo. Tali dati dimostrano che vi sono donne maggiormente suscettibili agli effetti destabilizzanti degli steroidi gonadici e che non tanto livelli anomali di estradiolo e progesterone, quanto la rapida caduta dei livelli di questi ormoni nel postpartum condizionerebbero la slatentizzazione di un quadro depressivo in questo gruppo di donne (10). Le basi biologiche di tale suscettibilità non sono note. Potrebbe verosimilmente trattarsi di polimorfismi di geni che regolano la risposta agli ormoni riproduttivi.

Anche i livelli di androgeni aumentano durante la gravidanza e decrescono nei primi giorni di puerperio. In particolare è stato dimostrato che, nel puerperio, certi aspetti dell'umore che si accentuano nella donna come la socievolezza, l'allegria e la stanchezza, sono significativamente correlati con le concentrazioni plasmatiche di testosterone e androstenedione.

Non esistono tuttavia ad oggi certezze in merito al preciso ruolo svolto dagli androgeni nella patogenesi dei disturbi affettivi puerperali. Bassi livelli di testosterone nel postpartum sembrerebbero associati a fluttuazioni del tono dell'umore in senso depressivo. Secondo questi autori, il testosterone influenzerebbe l'umore solo quando gli altri steroidi sarebbero a basse concentrazioni (infatti in gravidanza i livelli di testosterone non correlano con il tono dell'umore) (11).

Durante la gravidanza fisiologica si assiste ad un progressivo e notevole incremento dei livelli sierici di prolattina. A termine di gravidanza i livelli di tale ormone sono circa 10 volte maggiori rispetto a quelli che si osservano nel ciclo mestruale e si mantengono elevati nei primi tre mesi di puerperio se la donna allatta. L'esistenza di un legame tra livelli di questo ormone e comparsa di sintomi psichiatrici fu messa in evidenza originariamente tramite ricerche effettuate su pazienti ricoverate in cliniche endocrinologiche. In questi primi studi le pazienti iperprolattinemiche ottenevano un punteggio significativamente più alto nelle scale della depressione, ansia ed ostilità rispetto ad un gruppo di controllo attentamente selezionato; la sintomatologia poi migliorava significativamente se veniva soppressa la secrezione di prolattina con bromocriptina, un agonista dopaminergico. Studi successivi mostrarono tuttavia risultati contrastanti e non è chiaro ad oggi se, ed in che modo, la prolattina influisca sulla comparsa di sintomatologia psichiatrica. Un'osservazione interessante è che donne affette da particolari forme di depressione, quali la depressione stagionale ("*winter depression*") hanno bassi livelli di

prolattina rispetto a controlli sani (12). Recentemente è stato ipotizzato che elevati livelli plasmatici di prolattina a termine di gravidanza e nei primi giorni di puerperio correlano con *scores* più bassi nelle scale di valutazione di ansia e depressione. Questi ultimi dati sarebbero a sostegno dell'ipotesi secondo la quale l'elevata concentrazione di prolattina associata all'induzione della montata latte favorirebbe la riduzione dei livelli di ansia, e quindi uno status psicoaffettivo più rilassato nelle puerpere che allattano (13).

Nell'ambito dei sistemi peptidergici della riproduzione, un ruolo fondamentale è svolto anche dall'ossitocina che sembra possedere un ruolo di modulazione a livello del SNC.

Inoltre, l'ampia distribuzione di peptidi oppioidi nel SNC suggerisce che anche questi possano essere coinvolti nella modulazione del tono dell'umore, sul comportamento e sulle funzioni cognitive. La  $\beta$ -endorfina viene prodotta dall'ipotalamo, dall'ipofisi e durante la gravidanza dalla placenta. I suoi livelli aumentano considerevolmente durante il travaglio e decadono subito dopo. Da questo dato deriva l'ipotesi che i disturbi mentali puerperali rappresentino una sorta di sindrome da astinenza endogena, tuttavia gli studi effettuati in questo senso non hanno portato a risultati univoci. È interessante comunque sottolineare che l'attività oppioide ipotalamica provoca l'inibizione del rilascio di GnRH sia durante la fase luteinica del ciclo che nel postpartum: da qui l'ipotesi che una disregolazione di questo sistema sia implicato nella patogenesi dei disturbi psichici puerperali. Il sistema endorfinico che presiede all'inibizione del GnRH possiede inoltre proiezioni extraipotalamiche nei neuroni noradrenergici del ponte: connessione estremamente interessante se pensiamo che il sistema noradrenergico è implicato nei disturbi affettivi come pure nella sindrome da astinenza da oppiacei.

Durante la gravidanza si verificano sostanziali cambiamenti anche della funzione cortico-surrenalica; si assiste infatti ad un notevole aumento di CRH (*Corticotropin-releasing hormone*), ACTH, desossicorticosterone, aldosterone e CBG (*cortisol binding globulin*).

È stato dimostrato che nella depressione maggiore non puerperale è costantemente presente una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). L'asse HPA mostra in gravidanza e in travaglio di parto le stesse alterazioni che si osservano nella depressione maggiore: in entrambe le condizioni infatti si verifica un'aumentata escrezione urinaria di cortisolo ed un incremento del cortisolo plasmatico totale. Un altro elemento in comune è rappresentato dalla mancata soppressione del cortisolo con test ad alte dosi di desametasone. Questo fenomeno, che si verifica tanto nei pazienti depressi quanto nelle donne nell'imme-

diato postpartum è ascrivibile a più di un fattore. Anzitutto si devono considerare i livelli sovralfisiologici di cortisolo che caratterizzano la gravidanza e l'immediato postpartum. In secondo luogo si deve tener presente che nel postpartum diminuisce la frazione del cortisolo libero, fenomeno dovuto ad un'augmentata capacità legante della CBG. Infine bisogna ricordare l'ingente componente stressogena correlata al travaglio e alla nascita del figlio, senza poi dimenticare che i risultati del test al desametasone possono risultare alterati per la presenza di elevati livelli di altri ormoni, in particolar modo di estrogeni (14).

Al pari degli altri sistemi ormonali esaminati, anche l'assetto tiroideo in gravidanza e nel postpartum subisce sostanziali modificazioni. Nel postpartum la donna va frequentemente incontro a disfunzioni tiroidee. Le tiroiditi postpartum (PPT) rappresentano infatti il disturbo endocrinologico più frequente nei 6 mesi successivi al parto, riportando una prevalenza del 5-10% (15). La comorbidità tra depressione postpartum e disfunzioni tiroidee è molto frequente, sebbene ancora non si conosca il nesso eziologico né temporale tra queste due patologie. A causa della frequente associazione tra disturbi depressivi e tiroiditi postpartum, è tuttavia consigliabile effettuare sempre una valutazione della funzione tiroidea in tutte le donne che presentano sintomi depressivi nel postpartum.

Sul ruolo svolto dai neurosteroidi nell'ambito della patologia psichiatrica puerperale si è per lungo tempo dibattuto.

Quindi, durante il travaglio, le elevate concentrazioni di glucocorticoidi, pregnanalone solfato ed estrogeni, agendo sinergicamente, riducono la densità dei recettori GABA<sub>A</sub> a livello centrale.

Questo porta ad un deficit della trasmissione GABA<sub>A</sub>ergica, che si pensa possa persistere per tutta la durata del puerperio.

La rapida diminuzione dei livelli di allopregnanolone dopo il parto, unita alla riduzione della densità dei recettori GABA<sub>A</sub>, può produrre un quadro clinico peculiare che si manifesta con insonnia, tratti ansiosi, agitazione e fenomeni depressivi.

Studi recentemente effettuati nel nostro Istituto dimostrano che i livelli sierici di allopregnanolone, che aumentano progressivamente durante il corso della gravidanza raggiungendo l'acme a termine, subiscono una massiva riduzione nei primi giorni del puerperio (seguendo lo stesso andamento del progesterone) (16). È stato dimostrato che i livelli sierici di allopregnanolone nei primi giorni del puerperio sono più bassi di quelli riscontrati durante la gravidanza, sebbene ancora dosabili. Tale diminuzione risulta ancora più evidente nelle donne con *maternity blues*. Per contro i livelli sierici di progesterone non mostrano una diminuzione statisticamente significativa, rispetto a quelli riscontrati

nelle puerpere eutimiche. Questi dati suggeriscono che l'allopregnanolone possa essere considerato un marker sensibile per il *postpartum blues* e rafforzano l'ipotesi, ormai largamente diffusa, che non tanto il progesterone, quanto i suoi metaboliti neuroattivi, svolgano un ruolo cruciale nei complessi fenomeni di adattamento psicologico che accompagnano la gravidanza, il postpartum e l'esperienza intera della maternità.

## La menopausa

Sia la menopausa spontanea che quella chirurgica si associano ad una drastica riduzione dei livelli estrogenici che si ripercuote a livello centrale sulle concentrazioni di neurotrasmettitori (soprattutto noradrenalina, dopamina e serotonina), neuropeptidi (in particolare gli oppioidi) e neurosteroidi. Questo squilibrio neuroendocrino porta a livello ipotalamico all'insorgenza di sintomi vasomotori, modificazioni del comportamento alimentare e alterazioni della pressione arteriosa. D'altro canto, a livello del sistema limbico tali modificazioni contribuiscono alle alterazioni dell'umore e del comportamento che si verificano nel periodo menopausale e che in pazienti particolarmente predisposte possono esitare in vere e proprie patologie psichiatriche.

La somministrazione di estrogeni influenza positivamente la sintomatologia legata all'instabilità vasomotoria (riducendo di numero e di intensità gli episodi di vampate e le sudorazioni notturne), e sembra inoltre portare beneficio ai disturbi psicologici della menopausa, quali depressione, disordini della sfera affettiva e sessuale e declino delle funzioni cognitive.

È stato infatti ipotizzato che esista una relazione tra livelli circolanti di estradiolo e tono dell'umore. Numerosi studi a tal proposito hanno dimostrato che la terapia ormonale sostitutiva ha effetti sorprendentemente positivi nel migliorare il tono dell'umore di donne depresse in menopausa (17).

Gli autori riportano tuttavia che, in donne non depresse, la HRT migliora il benessere psicofisico come conseguenza diretta e/o indiretta del miglioramento dei sintomi fisici e della paura di invecchiare, mentre nelle donne con moderata sintomatologia depressiva la HRT, da sola, non sembra apportare sostanziali benefici (18).

Gli effetti esercitati dagli estrogeni sul tono dell'umore sono prevalentemente legati all'effetto diretto sull'attività neuronale, così come alla modulazione del tono noradrenergico e serotoninergico. D'altro canto gli estrogeni modulano positivamente il tono oppioide endogeno (tramite stimolazione diretta del recettore per oppioidi), e si ritiene che questo possa essere un ulteriore meccanismo d'azione degli estrogeni sui sintomi vasomotori e psico-

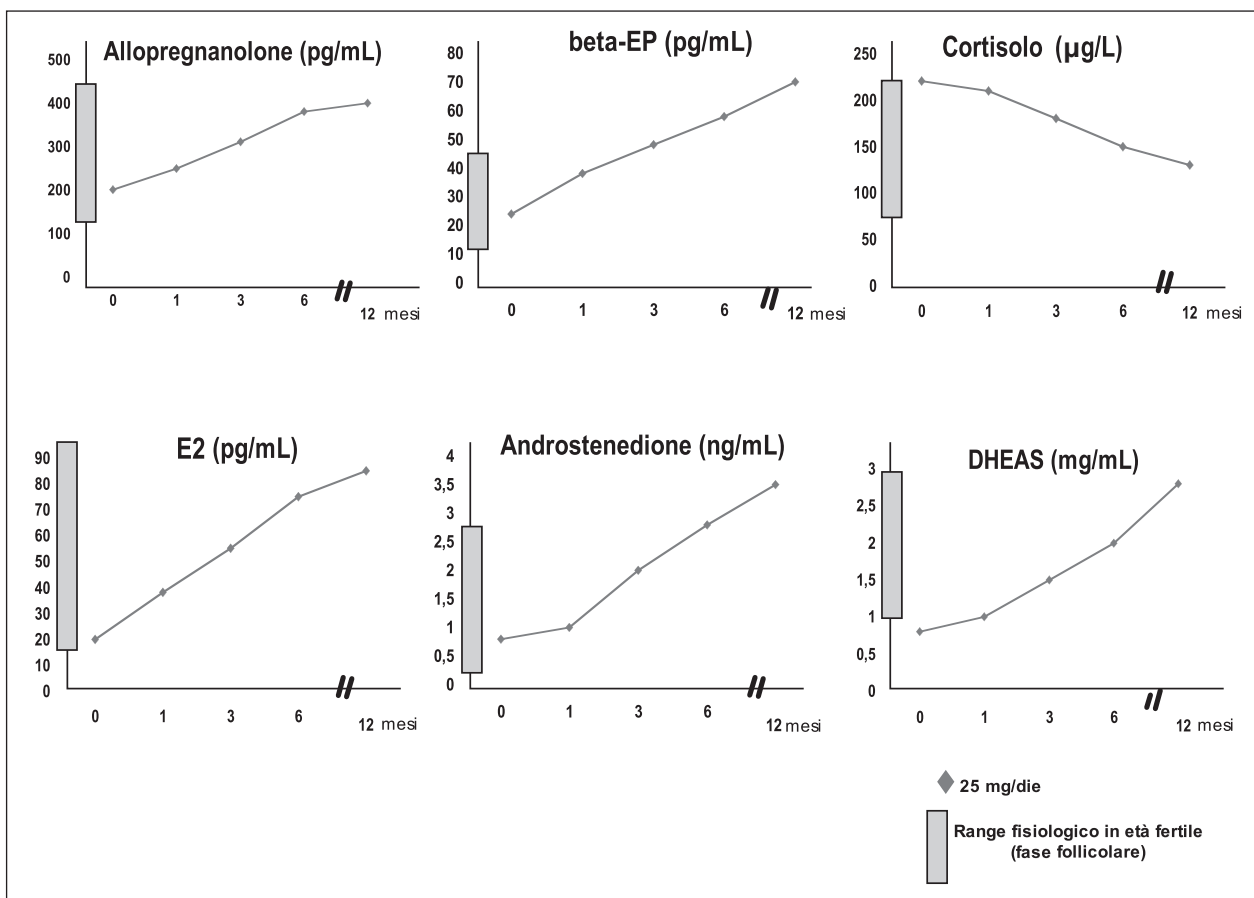


Fig. 1 - Effetti endocrini e neuroendocrini della somministrazione di DHEA (25 mg/die per 12 mesi) nella paziente in postmenopausa.

comportamentali.

Recentemente è stato evidenziato lo stretto legame tra estrogeni e funzioni cognitive e mnestiche. La riduzione delle *performances* cognitive, osservata nei pazienti affetti da Morbo di Alzheimer (AD) riconosce quale difetto neurochimico l'alterazione del sistema neurotrasmettitoriale colinergico. Nella donna in postmenopausa il trattamento estrogenico, capace di influire sul tono colinergico, si è mostrato efficace nel rallentare il decorso e l'espressione clinica della demenza senile (19). Il rischio di ammalarsi di AD risulta infatti ridotto di circa il 50% nelle pazienti che fanno uso di estrogeni.

In aggiunta al ruolo degli estrogeni e del progesterone nella modulazione psiconeuroendocrina, è importante sottolineare che un'attività di primo piano viene svolta anche dagli androgeni e che condizioni di deficit androgenico possono associarsi ad una sindrome vera e propria caratterizzata da affaticabilità, umore depresso, carenza di energia, riduzione della libido e delle *performances* sessuali.

La maggioranza degli studi effettuati in merito alla terapia sostitutiva con androgeni si basa sulla somministrazione di testosterone in pazienti selezionate.

Ciononostante l'osservazione che i livelli circolanti di DHEA subiscono un sostanziale decremento con l'avanzare dell'età ha spronato la ricerca verso l'utilizzo di tale steroide nell'ambito della terapia ormonale sostitutiva. Si è osservato che la somministrazione di DHEA in donne in postmenopausa migliora la qualità della vita, sia sul piano del benessere fisico che di quello psicologico, esercita inoltre un effetto positivo sulla sfera sessuale di tali pazienti e ne migliora infine le *performances* cognitive.

Allo stato attuale della ricerca, comunque, non è noto se le modificazioni nei livelli circolanti di DHEA(-S) o la terapia con DHEA siano in grado di modulare direttamente le funzioni centrali. In modelli sperimentali animali il trattamento con DHEA si è dimostrato efficace nell'indurre un effetto positivo sulle funzioni mnestiche. Studi in vitro suggeriscono inoltre un effetto neurotrofico sia a livello neuronale che a livello delle cellule gliali.

Basandosi sui risultati promettenti di tali studi, il DHEA è stato somministrato in pazienti con sindrome da carenza androgenica. Recentemente è stato testato l'effetto di una terapia orale con DHEA (25 mg/die), protratta per 12 mesi, in donne in postme-

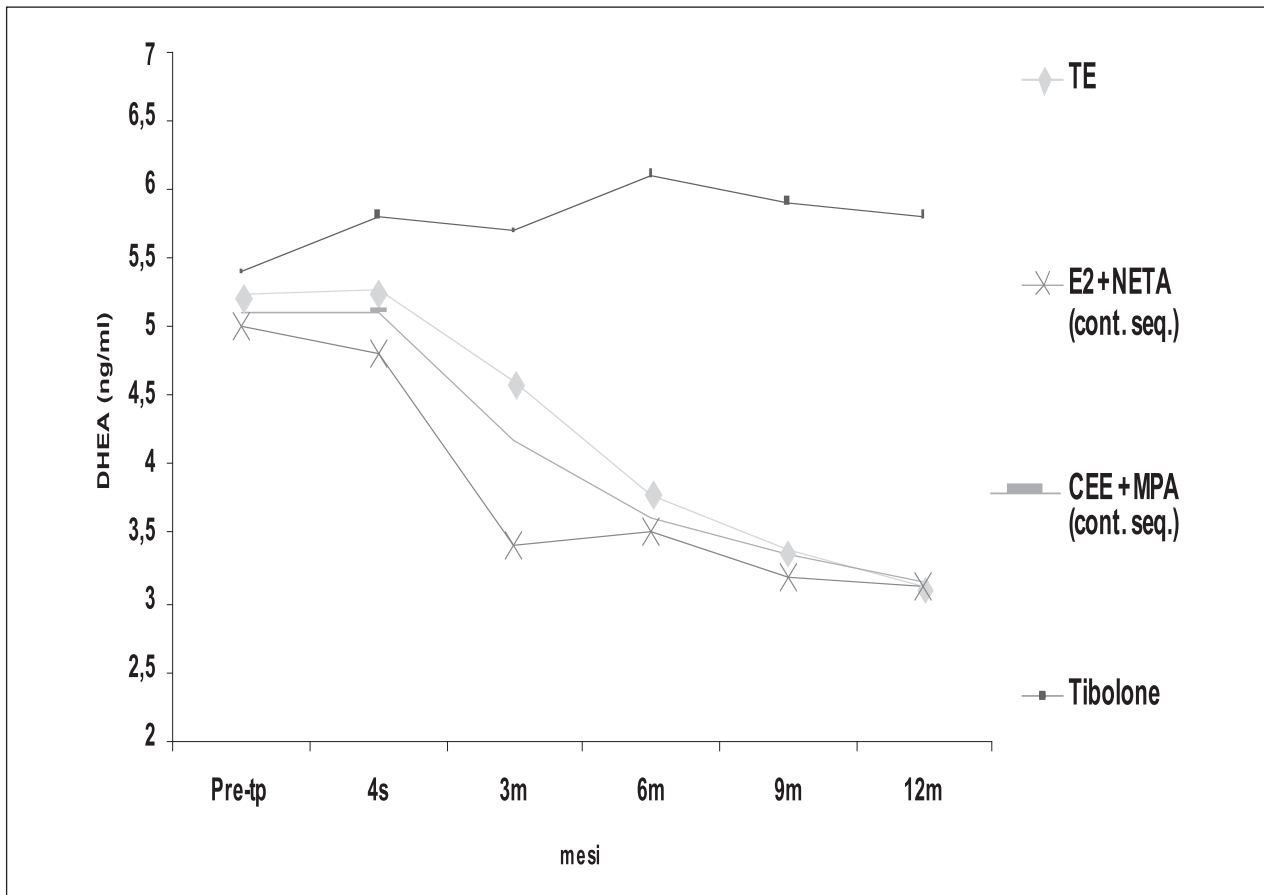


Fig. 2 - Livelli circolanti di DHEA in risposta a vari tipi di terapie ormonali sostitutive in pazienti in postmenopausa.

nopausa (20). Tali dati indicano che il DHEA agisce come pre-ormone, inducendo modificazioni che si contrappongono ai fenomeni caratteristici dell'invecchiamento femminile e modulando positivamente il *milieu* endocrino e neuroendocrino. Il miglioramento della qualità di vita della donna, nonché il rallentamento dei processi di invecchiamento mediati dal DHEA sono probabilmente dovuti all'aumento di sostanze ansiolitiche (allopregnanolone e  $\beta$ -endorfina), anaboliche (androstenedione, testosterone e DHT) e di molecole estrogeniche, ed al calo dei livelli plasmatici di cortisolo (Fig.1).

È stato ipotizzato che anche i neurosteroidi abbiano un ruolo nella patogenesi della sintomatologia centrale correlata alla menopausa.

Nelle donne in postmenopausa, la terapia ormonale sostitutiva è in grado di modificare i livelli circolanti di neurosteroidi, determinando un aumento dei livelli circolanti di allopregnanolone e una diminuzione di quelli di DHEA (21) (Fig. 2).

Quindi si può ipotizzare che gli estrogeni hanno un ruolo fondamentale nella modulazione del *milieu* neuroendocrino. L'aumento di allopregnanolone che si osserva in seguito a HRT potrebbe

essere responsabile degli effetti ansiolitici e sedativi della HRT sulle donne in menopausa.

È indubbio che lo studio dei neurosteroidi nei disturbi dell'umore correlati alla menopausa offre nuove prospettive per comprendere la fisiopatologia del climaterio.

Si rendono necessari ulteriori studi in merito all'individuazione di terapie alternative selettive capaci di apportare beneficio, in termini di qualità di vita, alla donna in menopausa.

## Conclusioni

Il sesso femminile mostra una suscettibilità "di genere" a molte patologie psichiatriche. Le fluttuazioni ormonali che caratterizzano tutta la vita della donna possono essere alla base di tale vulnerabilità. In condizioni normali, tali variazioni endocrine non si associano a modificazioni apprezzabili dell'umore e della cognitivtà, mentre in soggetti particolarmente predisposti possono addirittura esitare in patologia.

La maggior parte degli eventi parafisiologici,

così come molti disturbi disadattativi sono associati con modificazioni nei livelli circolanti dei neurosteroidi. È estremamente affascinante ipotizzare che i neurosteroidi, ed in particolar modo l'allopregnanolone, possano essere considerati "steroidi sensibili", le cui fluttuazioni possono essere associate (come concausa e/o come conseguenza) ad una maggior vulnerabilità nei confronti di eventi

di vita stressanti.

La comprensione delle basi biologiche dei disordini disadattativi potrebbe, in futuro, offrire nuove opportunità terapeutiche. Si prospettano infatti terapie sempre più mirate, e il ruolo del ginecologo deve essere quello di supportare la donna in tutte le sue età, preservando, innanzitutto, l'integrità biologica della femminilità.

## Bibliografia

1. GENAZZANI A.R., PALUMBO M.A., DE MICHEROUX A.A., ARTINI P.G., CRISCUOLO M., FICARRA G., GUO A.L., BENELLI A., BERTOLINI A., PETRAGLIA F., et al.: *Evidence for a role for the neurosteroid allopregnanolone in the modulation of reproductive function in female rats*. Eur J Endocrinol. Sep;133(3):375-80, 1995.
2. GENAZZANI A.R., PETRAGLIA F., BERNARDI F., CASAROSA E., SALVESTRONI C., TONETTI A., NAPPI R.E., LUISI S., PALUMBO M., PURDY R.H., LUISI M.: *Circulating levels of allopregnanolone in humans: gender, age, and endocrine influences*. J Clin Endocrinol Metab. Jun; 83(6): 2099-103, 1998.
3. SEMENIUK L., LE MELLEDO J.M., SHANGRI G.S.: *Neuroactive steroid levels in patients with generalized anxiety disorder*. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience 13, 396-398, 2001.
4. BRAMBILLA F., BIGGIO G., PISU M.G., BELLODI L., PERNA G., BOGDANOVICH-DJUKIC V., PURDY R.H., SERRA M.: *Neurosteroid secretion in panic disorder*. Psychiatry Res. May 30; 118(2): 107-16, 2003.
5. FRYE C.A., WALF A.A.: *Changes in progesterone metabolites in the hippocampus can modulate open field and forced swim test behavior of proestrous rats*. Horm. Behav. 41, 306-315, 2002.
6. ROMEO E., STROEHLE A., SPALLETTA G., di MICHELE F., HERMANN B., HOLSBOER F., PASINI A., RUPPRECHT, R.: *Effects of antidepressant treatment on neuroactive steroids in major depression*. Am. J. Psychiatry 155, 910-913, 1998.
7. UZUNOV D.P., COOPER T.B., COSTA E., GUIDOTTI A.: *Fluoxetine elicited changes in brain neurosteroid content measured by negative ion mass fragmentography*. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 93, 12599-12604, 1996.
8. MONTELEONE P., LUISI S., TONETTI A., BERNARDI F., GENAZZANI A.D., LUISI M., PETRAGLIA F., GENAZZANI A.R.: *Allopregnanolone concentrations and premenstrual syndrome*. Eur J Endocrinol. Mar; 142(3): 269-73, 2000.
9. BICKOVA M., DIBBELT L., HILL M., HAMPL R., STARKA L.: *Allopregnanolone in women with premenstrual syndrome*. Horm Metab Res. Apr; 30(4): 227-30, 1998.
10. BLOCH M., SCHMIDT P.J., DANACEAU M., MURPHY J., NIEMAN L., RUBINOW D.: *Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression*. Am J Psychiatry 157: 924-930, 2000.
11. BUCKWALTER J.G., STANCZYK F.Z., McCLEARY C.A., BLUESTEIN B.W., BUCKWALTER D.K., RANKIN P.K.: *Pregnancy, the postpartum and steroid hormones: effects on cognition and mood*. PNEC. 24: 69-84, 1999.
12. PARTONEN T.: *Prolactin in winter depression*. Medical Hypothesis. 43: 163-164, 1994.
13. ASHER I., KAPLAN B., MODAL I., NARI A., VALEUSKI A., WEIZMAN A.: *Mood and hormonal changes during late pregnancy and puerperium*. Clinical and Experimental Obstet and Gynaecol. 22: 321-325, 1995.
14. WISNER K.L., STOWE Z.N.: *Psychobiology of postpartum mood disorders*. Semin Reprod Endocrinol. 15: 77-89, 1997.
15. HARRIS B.: *Transient postpartum thyroid dysfunction and postnatal depression*. J Affect Disord. 17: 243-249, 1989.
16. LUISI S., PETRAGLIA F., BENEDETTO C., NAPPI R.E., BERNARDI F., FADALTI M., REIS F.M., LUISI M., GENAZZANI A.R.: *Serum allopregnanolone levels in pregnant women: changes during pregnancy, at delivery, and in hypertensive patients*. J Clin Endocrinol Metab. 85: 2429-2433, 2000.
17. RASGON N.L., ALTSHULER L.L., FAIRBANKS L.A., DUNKIN J.J., DAVTYAN C., ELMAN S., RAPKIN A.J.: *Estrogen replacement therapy in the treatment of major depressive disorder in perimenopausal women*. J Clin Psychiatry. 63 Suppl 7:45-8, 2002.
18. PAYNE J.L.: *The role of estrogen in mood disorders in women*. Int Rev Psychiatry. Aug; 15(3): 280-90, 2003.
19. FEDOR-FREYBERGH P.: *The influence of oestrogen on well being and mental performance in climacteric and postmenopausal women*. Acta Obstet Gynaecol Scand. 64(Suppl): 5-69, 1988.
20. GENAZZANI A.D., STOMATI M., BERNARDI F., et al.: *Long-term low-dose dehydroepiandrosterone oral supplementation in early and late postmenopausal women modulates endocrine parameters and synthesis of neuroactive steroids*. Fertil Steril 80: 1495-1501, 2003.
21. BERNARDI F., PIERI M., STOMATI M., LUISI S., PALUMBO M., PLUCHINO N., CECCARELLI C., GENAZZANI A.R.: *Effect of different hormonal replacement therapies on circulating allopregnanolone and dehydroepiandrosterone levels in postmenopausal women*. Gynecol Endocrinol. 17:65-77, 2003.